



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 32 712.6 ✓

Anmeldetag: 18. Juli 2003 ✓

Anmelder/Inhaber: Cognis Deutschland GmbH & Co KG,
40589 Düsseldorf/DE

Bezeichnung: Verwendung von c9,t11-Isomeren der
konjugierten Linolsäure

IPC: A 61 K 31/201 ✓

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 13. Januar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wallner

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Verwendung von c9,t11-Isomeren der konjugierten Linolsäure

Gebiet der Erfindung

Die Anmeldung befindet sich auf dem Gebiet der Pharmazie und betrifft ein neues Medikament zur Bekämpfung von inflammatorischer Erkrankungen, speziell von Atemwegserkrankungen wie z.B. Asthma.

Stand der Technik

Asthma bronchiale ist eine entzündliche Atemwegserkrankung, die mit einer gesteigerten Empfindlichkeit der Atemwege auf zahlreiche Reize und einer spontan oder medikamentös reversiblen Bronchokonstriktion einhergeht. Die Entstehung von Asthma geht primär auf eine Entzündungsreaktion der Bronchialschleimhaut zurück, wobei Mastzellen, T-Lymphozyten, Granulozyten und Entzündungsmediatoren wie Histamin eine Rolle spielen. Bei allen Asthmatikern findet sich zu Beginn und im weiteren Verlauf der Erkrankung eine bronchiale Hyperreaktivität, d.h. das Bronchialsystem reagiert bereits bei geringsten und eigentlich nicht schädlichen, neutralen Reizen mit einer Engstellung und Schleimüberproduktion. Die entscheidende Rolle in der Pathogenese des allergischen Asthma ist eine durch Antiörper vom Typ IgE vermittelte Soforttyp-Reaktion Typ I. IgE erkennt spezifische Allergene als körperfremd, bindet sie an sich und präsentiert sie so den Mastzellen, die daraufhin degranulieren und ihre Botenstoffe, z.B. Histamin, ausschütten. Diese so genannten Mediatoren lösen eine Reaktionskette aus und bewirken eine endobronchiale Obstruktion durch

- Bronchospasmus (krampfartiges Engstellen der mittleren und kleinen Luftwege),
- Schleimhautschwellung und entzündliche Infiltration der Schleimhaut und
- überschießende Bildung eines zähen Schleimes.

Dadurch werden die Atemwege verlegt und es kommt zur akuten Luftnot. Neben der IgE-vermittelten asthmatischen Sofortreaktion vom Typ I nach wenigen Minuten, kann es auch zu

IgG-vermittelten Spätreaktionen noch Stunden nach Allergenexposition kommen. Manche Patienten zeigen beide Reaktionsformen. Im Beginn eines rein allergischen Asthmas steht meist ein einzelnes auslösendes Allergen, im Laufe der Jahre kommt es jedoch oft zu einer Ausweitung des Spektrums auslösender Allergene, wodurch eine Prophylaxe durch Allergenausschaltung immer schwieriger wird.

Neben Bronchodilatoren werden in der Asthma-Therapie insbesondere anti-inflammatorisch wirkende Medikamente eingesetzt :

- *Glukokortikosteroide* wirken anti-inflammatorisch anti-phlogistisch, anti-allergisch, immunsuppressiv, erhöhen die mukoziliäre Clearance und hemmen die Produktion von Entzündungsmediatoren. Außerdem stellen sie im Status asthmaticus die Empfindlichkeit der Betarezeptoren der Bronchien für Beta-Sympathomimetika wieder her, die oft vorübergehend vermindert ist, so dass Beta-2-Sympathomimetika schlecht ansprechen. Die Wirkung jedoch tritt auch bei intravenöser Gabe erst nach einer Latenzzeit von mehreren Stunden ein, so dass die Stoffe für eine Inhalation bei einem spontanen Anfall ungeeignet sind.
- Durch Antihistaminika wird der übermäßig ausgeschüttete Botenstoff Histamin - verantwortlich für die allergischen Beschwerden - neutralisiert. Die Antihistaminika stabilisieren die Mastzellen, die während einer allergischen Reaktion das Histamin ausschütten, und hemmen so die Ausschüttung von Histamin aus den Mastzellen ins Gewebe. Das führt in erster Linie zum Abschwellen der Nasenschleimhäute, darüber hinaus tritt eine antientzündliche Wirkung ein. Die Medikamente sind jedoch nur prophylaktisch wirksam und daher ebenfalls ungeeignet für die Anfallstherapie.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung hat somit darin bestanden, vor allem auch im Hinblick auf zunehmende Resistenzen und die daher erforderliche Vermehrung technischer Möglichkeiten neue Wirkstoffe zu finden, die gleichzeitig die Zellproliferation und die Cytokinausschüttung hemmen und anti-inflammatorischen Eigenschaften aufweisen, so dass sie gegen Erkrankungen der Atemwege eingesetzt werden können und dabei speziell für die Anfallstherapie geeignet sind.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung des c9,t11-Isomers der konjugierten Linolsäure zur Herstellung eines Medikamentes zur Bekämpfung inflammatorischer Erkrankungen sowie als Nahrungsmittelergänzungsstoff („dietary supplement“).

Überraschenderweise wurde in in-vitro-Tests gefunden, dass das c9,t11-Isomer der konjugierten Linolsäure im Vergleich zu anderen CLA-Isomeren im allgemeinen und im Gegensatz zur nicht-konjugierten Linolsäure im besonderen sowohl die Zellproliferation speziell von Epithelzellen und insbesondere von Bronchialepithelzellen als auch die Ausschüttung von proinflammatorischen Cytokinen wie IL-6 und IL-8 teilweise um mehr als 30 % (bezogen auf ein Placebo) hemmt. Mit der Hemmung von Zellproliferation und Cytokinausschüttung geht eine anti-inflammatorische Wirkung einher, die man sich zur Bekämpfung der Hypersensibilität von Bronchien, insbesondere im Hinblick auf Asthma, jedoch auch zur Linderung von rheumatischen Beschwerden zu Nutze machen kann.

Konjugierte Linolsäure

Konjugierte Linolsäure (CLA) stellt ein kommerziell erhältliches Produkt dar, das üblicherweise durch basenkatalysierte Isomerisierung von Distel- oder Sonnenblumenöl oder entsprechenden Alkylestern und nachfolgende enzymatische Hydrolyse hergestellt werden. CLA ist dabei als Sammelbezeichnung für unterschiedliche Isomere zu verstehen, die in unterschiedlichen Mengen in dem technischen Säuregemisch enthalten sind und von denen auch bekannt ist, dass sie zum Teil sehr unterschiedliche physiologische Eigenschaften besitzen. So hat sich beispielsweise das c9,t11-Isomer als besonders wirksam im Kampf gegen Tumorzellen erwiesen, während das t10,c12-Isomer in der Lage ist, den Fettmetabolismus und die Adipogenese zu beeinflussen. Bis heute gibt es keine zuverlässige Möglichkeit vorauszusagen, welches Isomer welche Wirkung aufweist, so dass man bei der Auffindung von Effekten praktisch ausschließlich auf die Empirie angewiesen ist. Aus physiologischer Sicht hat sich im Sinne der Erfindung das c9,t11-Isomer als besonders wirksam erwiesen, welches in technischen Gemischen vorzugsweise in Mengen von wenigstens 30 Gew.-% vorhanden sein sollte. Besonders bevorzugt ist eine CLA, die eine Spezifikation erfüllt, gemäß der der Acylrest wenigstens 30 Gew.-% t10,c12-Isomere, wenigstens 30 Gew.-% c9,t11-Isomere und in Summe weniger als 1 Gew.-% 8,10-, 11,13- und t,t-Isomere aufweist. Entsprechende Produkte sind beispielsweise unter der Bezeichnung Tonalin® CLA-80 (Cognis) im Handel. Üblicherweise wird die CLA in Mengen von etwa 1 bis 50, vorzugsweise 5 bis 20 µg/ml Serum eingesetzt.

Applikationsform

- 5 Die CLA bzw. die sie enthaltenden Medikamente werden vorzugsweise subcutan, intramuskulär, per infusionem oder oral aufgenommen, letzteres auch in Form eines Nahrungsmittelergänzungsstoffes - bzw. in Form von Sprays inhaliert. Daneben ist jedoch auch eine topische Anwendung – speziell zur Bekämpfung von Rheuma – möglich.

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung des c9,t11-Isomers der konjugierten Linolsäure zur Herstellung eines Medikaments zur Bekämpfung inflammatorischer Erkrankungen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament gegen die Hypersensibilisierung von Bronchien wirkt.
- 10 3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament gegen Atemwegserkrankungen, insbesondere Asthma wirkt.
- 15 4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament gegen Rheuma wirkt.
5. Verwendung des c9,t11-Isomers der konjugierten Linolsäure zur Hemmung der Proliferation menschlicher oder tierischer Zellen.
- 20 6. Verwendung des c9,t11-Isomers der konjugierten Linolsäure zur Hemmung der Cytokinausschüttung.
7. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man eine CLA einsetzt, die das c9,t11-Isomer in Mengen von wenigstens 30 Gew.-% enthält.
- 25 8. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man eine CLA einsetzt, bei der der Acylrest wenigstens 30 Gew.-% t10,c12-Isomere, wenigstens 30 Gew.-% c9,t11-Isomere und in Summe weniger als 1 Gew.-% 8,10-, 11,13- und t,t-Isomere aufweist.
- 30 9. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man die CLA bzw. die Medikamente subcutan, intramuskulär, per infusionem oder oral aufgenommen oder topisch appliziert.
- 35 10. Verwendung des c9,t11-Isomers der konjugierten Linolsäure als Nahrungsmittelergänzungstoff.

• C 2864

11. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass man die CLA in Mengen von 1 bis 50 mg/ml Serum einsetzt.

Zusammenfassung

5 Vorgeschlagen wird die Verwendung des c9,t11-Isomers der konjugierten Linolsäure zur Herstellung eines Medikamentes zur Bekämpfung inflammatorischer Erkrankungen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.